



Pengaruh Polifenol Teh Hijau Terhadap Sistem Imun Penderita Karsinoma Nasofaring yang Mendapat Radioterapi

Kajian jumlah monosit, limfosit serta produksi TNF- α , IFN- γ dan IL-2 ex vivo

Wiratno *

ABSTRACT

The effect of green tea polyphenols on the immunity of nasopharyngeal carcinoma patients treated with radiotherapy:

A study on the number of monocytes and lymphocytes, and production of TNF- α , IFN- γ and IL-2 ex vivo

Background: Radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma gives side effects, among other is the suppression of immunity system. Green tea polyphenols (GTP) has been proven to modulate immune system. The study aimed to analyze the capacity of antioxidant GTP in inhibiting the suppression effect of radiotherapy to the immune system using monocytes, lymphocytes, TNF- α , IFN- γ and IL-2 parameters.

Methods: An experiment study using pre-post test control group design was conducted to 50 NPC patients in II, III and IV stages, received 200 cGy/day 33 times. The treatment group was 25 patients consumed GTP (2900 mg of decaffeinated extract of green tea, containing 986 mg EGCG and 1711 mg of other polyphenols) 2 hours before and 10 hours after RT. The 10 ml blood of cubiti vein was taken 5 to 7 days prior and 3-5 hours after the whole RT. Monocytes and lymphocytes were cultured with autologous whole blood and TNF- α secretion of monocytes having been induced with LPS, IFN- γ and IL-2 by lymphocytes having been induced with PHA and LPS respectively, were measured using ELISA.

Results: In the post RT, the control group, monocyte, lymphocyte, TNF- α , IFN- γ and IL-2 had decreased, and the treatment group, monocyte, lymphocyte, and TNF- α decrease, while IFN- γ and IL-2 increase. The t-test transformation logarithm data of monocyte, lymphocyte, and TNF- α comparing the two groups, the result of monocyte and lymphocyte was significantly different ($p < 0.05$), except TNF- α . The Mann-Whitney test the delta data of the IFN- γ and IL-2 were significantly different ($p < 0.05$).

Conclusions: GTP significantly inhibit the decrease of the number of monocyte and lymphocyte as well as the production of IFN- γ and IL-2, except TNF- α .

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, radiotherapy, green tea polyphenols, monocyte, lymphocyte, TNF- α , IFN- γ , IL-2

ABSTRAK

Latar belakang: Terapi radiasi pada karsinoma nasofaring (KNF) menimbulkan efek samping berupa supresi sistem imun. Polifenol teh hijau (PFTH) ditengarai dapat meningkatkan sistem imun. Dilakukan suatu penelitian untuk mengetahui kapasitas antioksidan polifenol teh hijau dalam menghambat efek supresi radioterapi (RT) terhadap monosit dan limfosit serta fungsinya ex vivo dalam memproduksi TNF- α , IFN- γ dan IL-2 pada penderita KNF.

Metode: Penelitian dengan design pre-post test dengan kelompok kontrol dilakukan pada 50 penderita KNF stadium II, III dan IV yang mendapat radioterapi 200cGy/hari sampai 33 kali. Kelompok perlakuan 25 penderita mendapat PFTH (2900 mg ekstrak teh hijau non-kafein mengandung 986 mg EGCG dan 1711 mg polifenol yang lain) dikonsumsi 2 jam sebelum dan 10 jam setelah RT. 10 ml darah vena kubiti diambil 5-7 hari sebelum dan 3-5 jam setelah seluruh radioterapi. Monosit dan limfosit dikultur dalam darah lengkap penderita dan TNF- α sekresi dari monosit setelah diinduksi dengan LPS, IFN- γ dan IL-2 sekresi dari limfosit setelah diinduksi masing-masing dengan PHA dan LPS. Diperiksa dengan metode ELISA.

* Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang

Hasil: Pasca RT, kelompok kontrol didapatkan monosit, limfosit, TNF- α , IFN- γ dan IL-2 semuanya menurun, sedangkan pada kelompok perlakuan yang menurun monosit, limfosit dan TNF- α , sedangkan IFN- γ dan IL-2 keduanya meningkat. Uji *t* tes terhadap data logaritma monosit, limfosit dan TNF- α antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, hasilnya hanya monosit dan limfosit yang berbeda bermakna ($p < 0,05$),

sedangkan TNF- α tidak. Uji dengan Mann-Whitney terhadap data delta IFN- γ dan IL-2 antara kedua kelompok didapatkan berbeda bermakna ($p < 0,05$).

Simpulan: PFTH menghambat secara bermakna penurunan jumlah monosit dan limfosit serta produksi IFN- γ dan IL-2, sedangkan TNF- α tidak.

PENDAHULUAN

Sampai saat ini pilihan utama terapi karsinoma nasofaring (KNF) adalah radiasi,^{1,2} walaupun menimbulkan efek samping yang merugikan yaitu supresi sistem imun.³ Pasca radioterapi didapatkan penurunan jumlah sel darah tepi⁴ monosit/makrofag, limfosit T⁵ dan *natural killer* (NK)⁶ secara bermakna. Jumlah sel limfosit dan makrofag yang infiltrasi di jaringan tumor lebih sedikit dibanding sebelumnya.⁷ Selain daripada itu, aktivitas transformasi sel limfosit *in vitro* menurun bermakna.^{8,9,10} Supresi sistem imun tersebut menyebabkan aktivitas sel fagosit dalam memfagositosis sel kanker menurun. Sedangkan aktivitas sistem imun yang baik sangat diperlukan untuk meningkatkan hasil terapi, karena eradikasi sel kanker selain oleh efek radiasi juga oleh sel imun.¹¹ Dengan demikian untuk mendapatkan hasil terapi yang lebih baik, maka diupayakan mempertahankan sistem imun tetap baik.

Beberapa upaya telah dilakukan untuk mengurangi efek supresi radiasi pada sistem imun diantaranya ialah dengan menurunkan dosis radiasi. Stimulasi sistem hemopoietik yaitu dengan *colony-stimulating factors* (*growth factors*),¹² namun cara ini masih melemahkan sel benih (*stem cell*) sistem hemopoietik bila digunakan berulang.¹³ Cara lain ialah dengan imunomodulator diantaranya BCG,⁷ yang memacu sistem imun seluler atau dengan imunomodulator yang kerjanya menghalangi efek *cytotoxic agents*.¹⁴

Telah dibuktikan bahwa supresi sistem imun terutama disebabkan karena efek *cytotoxic agents* spesies oksigen reaktif (SOR) seperti *singlet oxygen*, *peroxyl radicals* (ROO•), *superoxide anion* (O₂⁻), dan *hidroxyl radical* (OH•) yang berlebihan,¹⁵ produk dari radioterapi dan dari sel leukosit yang infiltrasi ke jaringan yang terpapar radiasi.¹⁶ Radiasi sinar X menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif (SOR) meningkat drastis melebihi antioksidan endogen, akibat dari kelebihan tersebut menimbulkan keadaan patologi, diantaranya supresi sistem imun.¹¹

Polifenol dari teh hijau adalah imunomodulator bekerja *scavenging* SOR,^{17,18} memiliki aktivitas reduksi yang potensial dan relatif lebih tinggi dibanding antioksidan jenis lain atau vitamin¹⁹ serta tidak toksik.^{20,21} Selain daripada itu polifenol teh hijau (PFTH) memacu apoptosis sel kanker dan tidak pada sel normal.¹⁸ Salah

satu komponen dari PFTH yang potensial tersebut ialah *catechins*, kadarnya dalam teh hijau lebih besar daripada dalam tumbuh-tumbuhan lain. Ada empat derivat utama *catechins* yaitu (-)-*epicatechin* (EC), (-)-*epigallocatechin* (EGC), (-)-*epicatechin-3-gallate* (ECG) dan (-)-*epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) yang mempunyai kapasitas menetralkan radikal bebas oksigen, radikal bebas lemak dan *chelating metal ions*, tetapi EGCG adalah komponen yang paling potensial dibanding derivat lainnya.²² Dalam 2 jam setelah mengkonsumsi PFTH, konsentrasi EGCG dalam plasma darah sudah mencapai maksimal, menurun dengan waktu paruh (*t*_{1/2}) 4 jam.¹⁹ PFTH terdistribusi di semua jaringan tubuh, di sumsum tulang,²³ dan kulit.²⁴ Efek PFTH pada sumsum tulang ialah meningkatkan proliferasi sel mesensim.²³ Pemberian PFTH berulang dapat mempertahankan konsentrasi lebih tinggi daripada dosis tunggal.^{23,24,25}

Berdasarkan kapasitas *scavenging* yang tinggi dari PFTH dan dapat meningkatkan sistem imun, perlu dibuktikan pengaruhnya pada sistem imun penderita KNF yang mendapat radioterapi. Pada penelitian ini akan dibuktikan efek PFTH pada sel monosit dan limfosit yang merupakan sel utama pada sistem imun seluler serta produksi TNF- α , IFN- γ dan IL-2 oleh kedua sel secara *ex vivo*.

METODE DAN BAHAN

Penelitian eksperimental murni dengan *randomized pre test-post test control group design*, dilakukan pada 50 penderita KNF stadium II, III dan IV jenis WHO tipe 2 dan WHO tipe 3 yang mendapat radioterapi 200 cGy/hari sampai sebanyak 33 kali. Radioterapi diberikan dari hari Senin sampai dengan Jumat, Sabtu dan Minggu atau hari besar libur. Penderita KNF terbagi secara random blok menjadi 25 penderita kelompok kontrol (radioterapi + plasebo) dan 25 penderita kelompok perlakuan (radioterapi + PFTH). PFTH (2900 mg ekstrak teh hijau non-kafein mengandung 986 mg EGCG dan 1711 mg polifenol yang lain) di dalam 4 kapsul dibagikan setiap akan menjalani radioterapi. Kelompok kontrol mendapat 4 kapsul plasebo. Kapsul dikonsumsi sebelum makan, 2 jam sebelum dan 10 jam setelah radioterapi. Untuk mendapatkan obyektivitas penelitian, maka pembagian PFTH atau plasebo dilakukan secara teknik buta ganda.

Polifenol teh hijau (PFTH) dibeli dari *Ft. Lauderdale Florid 33309*. Dosis yang digunakan 2900 mg ekstrak teh hijau non kafein, analisis dengan *high-performance liquid chromatography* (HPLC) didapatkan derivat polifenol (EGCG) 986 mg dan 1711 mg polifenol jenis lain.

Sel darah untuk penelitian diambil dari vena kubiti, 5-7 hari sebelum dimulai dan 2-3 jam pasca seluruh radio-terapi. Diambil sebanyak 10 ml darah dan dibagi dua, 5 ml untuk pemeriksaan darah rutin dan sisanya 5 ml untuk pemeriksaan TNF- α , IFN- γ dan IL-2. Sel monosit dan limfosit dari darah segar diperiksa dengan *Coulter HMX Hematology autoanalyzer*. Penelitian TNF- α , IFN- γ dan IL-2 dalam supernatan, produksi monosit dan limfosit dilakukan secara *ex vivo* dengan metode ELISA. Walaupun pemeriksaan secara *ex vivo*, tetapi sel monosit atau limfosit di kultur dalam darah lengkap penderita, maka hasilnya mendekati keadaan *in vivo*. Kits (LPS dan PHA) untuk pemeriksaan sitokin dibeli dari ANOGEN CATALOG NUMBER EL 10024.²⁶

Data dianalisis menggunakan chi-square, t-test, Wilcoxon dan Mann-Whitney.

Penelitian dilakukan di Departemen IK THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang. Semua penderita yang memenuhi kriteria penelitian menandatangani *informed consent* dan penelitian memperoleh Ethical Clearance dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK Undip/RSUP Dr. Kariadi.

HASIL

Dengan analisis Chi-square dapat diketahui apakah bio-data sampel kedua kelompok homogen ($p > 0,05$; Tabel 1).

Untuk persiapan analisis statistik dilakukan uji normalitas data transformasi logaritma dari variabel penelitian, didapatkan monosit, limfosit dan TNF- α berdistribusi normal, sedangkan IFN- γ tidak normal. Untuk IL-2 pada kelompok perlakuan berdistribusi normal tetapi pada kelompok kontrol berdistribusi tidak normal (Tabel 2).

Tabel 1. Distribusi umur, jenis kelamin, skala Karnofsky, Patologi Anatomi (WHO), stadium, hemoglobin dan albumin kelompok kontrol dan perlakuan

Variabel	Kontrol n=25	Perlakuan n=25	p
Umur			
Rata-rata (th)	39,680	40,880	0,764
SD	12,769	12,789	
Kelamin			
Pria	17(34%)	18(36%)	0,500
Wanita	8(16%)	7(14%)	
Karnofsky			
Rata-rata (70%)	1(2%)	1(2%)	0,995
Rata-rata (80%)	8(16%)	9(18%)	0,995
Rata-rata (90%)	16(32%)	15(30%)	0,806
Patologi Anatomi			
WHO2	13(30%)	15(26%)	0,338
WHO3	12(24%)	10(20%)	
Stadium			
II	2(4%)	2(4%)	0,498
III	9(18%)	13(26%)	0,496
IV	14(28%)	10(20%)	0,376
Hemoglobin			
Rata-rata (gr%)	13,064	13,020	0,597
SD	1,479	1,293	
Albumin			
Rata-rata (gr%)	3,836	3,748	0,687
SD	0,3706	0,436	

Tabel 2. Hasil uji normalitas data logaritma variabel penelitian pra terapi kelompok kontrol (n=25) dan kelompok perlakuan (n=25)

Variabel	Kolmogorov-Smirnov Kemaknaan (p)	
	Kontrol	Perlakuan
Monosit	0,200	0,200
Limfosit	0,200	0,200
TNF- α pg/ml	0,200	0,196
IFN- γ pg/ml	0,000	0,000
IL-2 pg/ml	0,000	0,053

Efek radioterapi + plasebo (kelompok kontrol) dan radioterapi + PFTH (kelompok perlakuan) terhadap monosit, limfosit, TNF- α , IFN- γ dan IL-2

Untuk mengetahui efek radioterapi + plasebo pada monosit, limfosit, TNF- α , IFN- γ dan IL-2 dilakukan uji perbandingan antara data rata-rata pra dan pasca terapi (Tabel 3). Hasil uji didapatkan, penurunan jumlah monosit dan limfosit serta kadar IFN- γ dan IL-2 secara bermakna ($p < 0,05$), sedangkan TNF- α tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Dengan demikian, radioterapi me-

nyebabkan penurunan jumlah sel monosit dan limfosit serta fungsi produksi IFN- γ dan IL-2 secara bermakna tetapi untuk TNF- α tidak meningkatkan bermakna.

Untuk membuktikan efek radioterapi + PFTH terhadap jumlah monosit dan limfosit serta kadar TNF- α , IFN- γ dan IL-2 dilakukan uji perbandingan rata-rata pra dan pasca terapi. Didapatkan monosit dan limfosit ($p < 0,05$) menurun bermakna, sedangkan TNF- α tidak bermakna ($p > 0,05$) (Tabel 4). Untuk IFN- γ dan IL-2 tidak berbeda bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 4). Hasil di atas menunjukkan bahwa PFTH tidak dapat menghambat penurunan jumlah monosit dan limfosit, tetapi penurunan fungsi produksi sitokin IFN- γ dan IL-2 dapat dihambat bermakna. Sedangkan peningkatan produksi TNF α tidak dapat dihambat bermakna hanya ada kecenderungan menurun.

Perbandingan efek radioterapi + plasebo (kelompok kontrol) terhadap radioterapi + PFTH (kelompok perlakuan) pada monosit, limfosit, TNF- α , IFN- γ dan IL-2

Untuk membuktikan pengaruh PFTH pada sistem imun penderita KNF yang mendapat radioterapi, dengan uji

Tabel 3. Efek radioterapi + plasebo pada monosit, limfosit, TNF- α , IFN- γ dan IL-2

Variabel	Kelompok Kontrol n = 25				p
	Sebelum radioterapi		Setelah radioterapi		
	Log. rerata	Median	Log. rerata	Median	
Monosit*	2,7994		2,5839		0,000
Limfosit*	2,9571		2,6123		0,000
TNF- α pg/ml*	3,0257		3,0246		0,990
IFN- γ pg/ml**		210,65		180,95	0,010
IL-2 pg/ml**		3,59		2,95	0,045

* Uji t

** Uji Wilcoxon

Tabel 4. Efek radioterapi + PFTH pada monosit, limfosit, TNF- α , IFN- γ dan IL-2

Variabel	Kelompok Perlakuan n = 25				p
	Sebelum radioterapi		Setelah radioterapi		
	Log. rerata	Median	Log. rerata	Median	
Monosit*	2,7775		2,6470		0,000
Limfosit*	2,9441		2,7872		0,000
TNF- α pg/ml*	3,0018		2,9525		0,586
IFN- γ pg/ml**		214,35		206,9	0,619
IL-2 pg/ml**		3,41		3,59	0,458

* Uji t

** Uji Wilcoxon

perbandingan data kelompok kontrol terhadap data kelompok perlakuan. Sebagai langkah awal untuk uji perbandingan, dilakukan penghitungan delta (selisih antara rata-rata sebelum radioterapi dikurangi rata-rata pasca radioterapi) dari masing-masing variabel. Delta dalam persen ialah angka selisih (delta) dibagi dengan angka rata-rata sebelum radioterapi kemudian dikalikan 100%. Logaritma delta monosit, limfosit dan TNF- α antara ke dua kelompok yang berdistribusi normal diuji dengan Manova, didapatkan Wilks' Lambda dengan F sebesar 6.450 dan kemaknaan $p < 0,001$ (Tabel 5). Untuk IFN- γ dan IL-2 diuji dengan Mann-Whitney, didapatkan masing-masing berbeda bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 6). Dari hasil uji di atas membuktikan bahwa PFTH dapat menghambat efek imunopresi dari radioterapi.

Untuk membuktikan pengaruh PFTH menghambat efek radioterapi pada masing-masing variabel (monosit, limfosit, TNF- α , IFN- γ dan IL-2), maka dilakukan uji perbandingan data delta dari masing-masing variabel antara kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan. Hasil uji didapatkan monosit dan limfosit berbeda bermakna ($p < 0,05$) sedangkan TNF- α tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) (Tabel 5). Perbandingan delta kadar IFN- γ dan IL-2 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, didapatkan berbeda bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 6). Hasil uji di atas membuktikan bahwa PFTH menghambat penurunan jumlah monosit, limfosit, IFN- γ dan IL-2 karena radioterapi secara bermakna, sedangkan TNF- α tidak menghambat peningkatan secara bermakna. Dari perbedaan besar penurunan TNF- α , kelompok kontrol jauh lebih kecil dibanding kelompok perlakuan, maka dapat disimpulkan bahwa monosit kelompok perlakuan fungsinya jauh lebih baik daripada kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Dosis PFTH yang digunakan pada penelitian ini hanya berdasarkan kepada penelitian yang dilakukan pada orang sehat. Chow²⁷ mendapatkan konsentrasi plasma sebesar 0,96 $\mu\text{mol/L}$ setelah mengkonsumsi 800 mg EGCG. Pada penelitian ini digunakan PFTH 2900 mg (mengandung 986 mg EGCG) yang diberikan 2 kali/hari, diharapkan dari dosis tersebut dapat dihasilkan 2 x 1 $\mu\text{mol/L}$ EGCG plasma.

Pada penelitian ini didapatkan penurunan (delta) monosit atau limfosit pada kelompok perlakuan lebih kecil daripada kelompok kontrol dan berbeda bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 5). Hasil ini membuktikan bahwa destruksi sel benih kelompok perlakuan lebih ringan sehingga aktivitas regenerasi lebih baik daripada kelompok kontrol. Dengan demikian dapat disimpulkan, PFTH yang diberikan cukup efektif untuk menetralkan radikal bebas (SOR) produk dari radioterapi dan lekosit yang infiltrasi ke jaringan inflamasi, di samping itu karena faktor lain seperti stres psikis, malnutrisi dan infeksi, sehingga kerusakan sel benih menjadi lebih ringan. Hal ini seperti yang diteliti oleh Lin²⁸ *in vivo*, 6 gr PFTH diekstraksi dengan 300 ml air panas, diminum sehari dan diberikan selama seminggu pada perokok berat. Efeknya dilihat pada limfosit dalam lekoplakia mukosa, didapatkan penurunan jumlah kerusakan DNA dan peroksidasi lemak secara bermakna dibanding kontrol. Penelitian lain pada perokok, dengan 4 cups/day decaffeinated green tea selama 4 bulan dapat menurunkan destruksi DNA {8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)} dalam urine sampai 31%, ($p = 0,002$).²⁹

Tabel 5. Uji data logaritma delta monosit, limfosit, TNF- α , kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Variabel	Delta Kelompok Kontrol n = 25			Delta Kelompok Perlakuan n = 25			
	Log. Delta	SD	Delta (%)	Log. Delta	SD	Delta (%)	p
Monosit	0,215448	.1365721	-39,2187	0,130479	.1153591	-25,39	0,022
Limfosit	0,344804	.2321563	-59,2103	0,156874	.1162450	-28,01	0,001
TNF- α (pg/ml)	0,049380	.43733868	-3,72568	0,001085	.4467031	-26,64	0,701

Uji t (data delta log)

Tabel 6. Uji data delta IFN- γ dan IL-2 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Variabel	Kelompok Kontrol n = 25			Kelompok Perlakuan n = 25			
	Delta	SD	Delta (%)	Delta	SD	Delta (%)	p
IFN- γ (pg/ml)	-188,77	462,2388	-36,2749	38,018	272,875	11,75	0,049
IL-2 (pg/ml)	-3,98	26,225	23,8596	0,949	9,744	11,43	0,041

Uji Mann-Whitney untuk IFN- γ dan IL-2

TNF- α menggambarkan fungsi monosit dalam merespons induksi SOR. Monosit/makrofag adalah penghasil utama TNF- α *in vivo*.^{30,31} Pada penelitian ini didapatkan penurunan TNF- α pada kelompok perlakuan (26,64%) jauh lebih besar daripada kelompok kontrol (3,72%) tetapi tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) (Tabel 5). Berarti produksi TNF- α oleh sel monosit pasca radioterapi pada kelompok perlakuan jauh lebih kecil dibanding kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa induksi SOR (stres oksidatif) monosit pada kelompok perlakuan jauh lebih ringan daripada kelompok kontrol. Berdasarkan hasil tersebut membuktikan PFTH menghambat SOR, sehingga aktivitas produksi TNF- α pada kelompok perlakuan cenderung lebih kecil daripada kelompok kontrol. Telah dibuktikan *in vitro* dan *in vivo* efek PFTH menghambat SOR sehingga produksi TNF- α oleh sel monosit/makrofag menurun. Fayun *et al*³¹ membuktikan efek protektif PFTH pada sel monosit/makrofag tikus yang mendapat induksi LPS dosis letal *in vivo*. PFTH menghambat SOR karena induksi LPS, hasilnya terjadi penurunan ekspresi gen TNF- α dan produksi protein. Pada tikus yang mendapat 0,5 gram PFTH/kg berat badan didapatkan kadar TNF- α plasma turun 80% dibanding kontrol.

Pada penelitian ini didapatkan produksi IFN- γ dan IL-2 oleh limfosit pada kelompok kontrol menurun dari sebelum radioterapi, sedangkan pada kelompok perlakuan meningkat. Perbandingan delta IFN- γ dan IL-2 antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan didapatkan berbeda bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 6). Delta IFN- γ dan IL-2 kelompok perlakuan positif sedangkan kelompok kontrol negatif (Tabel 6), berarti aktivitas limfosit pada kelompok perlakuan lebih baik dibanding kelompok kontrol. Berdasarkan hasil tersebut membuktikan PFTH menghambat SOR, sehingga aktivitas produksi IFN- γ dan IL-2 pada kelompok perlakuan lebih baik daripada kelompok kontrol. Hasil ini sama dengan yang diperoleh Katiyar *et al*¹³ bahwa PFTH memacu proliferasi limfosit sehingga jumlah limfosit mengandung IL-12+ dalam kelenjar limfe regional lebih banyak daripada yang hanya mendapat radiasi saja, bahkan didapatkan peningkatan sampai 4 kali lebih banyak. Selain daripada itu jumlah sel limfosit IL-10+ lebih sedikit dibanding yang hanya mendapat radiasi saja. IL-12 mengendalikan fungsi sel T terutama perkembangan ke tipe Th1 dan meningkatkan produksi IFN- γ .³² Berarti pada penelitian *ex vivo* ini, fungsi limfosit pada kelompok perlakuan lebih baik daripada kelompok kontrol, sehingga didapatkan produksi IFN- γ dan IL-2 setelah diinduksi LPS meningkat.

SIMPULAN

Hasil penelitian membuktikan bahwa PFTH yang diberikan bersama radioterapi dapat menghambat penurunan jumlah monosit, limfosit, produksi IFN- γ dan IL-2 secara bermakna dan menghambat peningkatan produksi TNF- α tetapi tidak bermakna.

SARAN

Mengacu pada hasil penelitian ini, kiranya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhitungkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi aktivitas sistem imun. Selain itu penelitian dengan menggunakan beberapa dosis PFTH untuk mendapatkan dosis yang tepat mengatasi penurunan sistem imun karena radioterapi pada penderita KNF juga diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Supriana N, Gondhowiarjo S. Radioterapi sebagai modalitas pengobatan penyakit kanker. MKI. 1996;46:35-37.
2. Hunt MA, Michael MS, Zelefsky J, Wolden S, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2001;49:3:623-632.
3. Perez CA. Nasopharynx. In: Principle and practice of radiation oncology. 1992; 617-643.
4. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, Thamm R, et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2001;51:3 :691-698.
5. Raben M, Walach N, Galili U, Schlesinger M. The effect of radiation therapy on lymphocyte subpopulations in cancer patients. Cancer. 1976;37:1417-1421.
6. McCredie JA, McDonald HR, Wood SB. Effect of operation and radiotherapy on antibody dependent cellular cytotoxicity. Cancer. 1979;44:99-105.
7. Kentjono WA. Pengaruh vaksinasi BCG dalam meningkatkan respons T helper 1 (Th1) dan respons tumor terhadap radiasi pada karsinoma nasofaring [disertasi]. Surabaya: Universitas Airlangga Surabaya; 2001.
8. Wara WM, Phillips TL, Wara DW, Ammann AJ, Smith V. Immunosuppression following radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx. Cancer. 1975;123(3):482-485.
9. Ghossein NA, Bosworth JL, Bases RE. The effect of radical radiotherapy on delayed hypersensitivity and the inflammatory response. Cancer. 1975;35:1616-1620.
10. Syahrur MH, Suhana N, Sudarmo S, Tjokronegoro A, Hendrikus H. Pengaruh radiasi terhadap sistem pertahanan tubuh seluler pada penderita kanker nasopharynx. MKI. 1984; 34:5:225.
11. Baratawidjaja KG. Imunologi dasar. Edisi kelima. Jakarta: FKUI; 2000.

12. Lieschke GJ, and Burgess AW. Granulocyte stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor. *N England: J Med.* 1992;327:28-35 and 99-106.
13. Moore MAS. Does stem cell exhaustion result from combining hematopoietic growth factors with chemotherapy? *Blood.* 1992;18:3-7.
14. Tubiana M, Frindel E, Croizat H, Parmentier C. Effects of radiations on bone marrow. *Pathol Biol.* 1979; 27:326-334.
15. Kehrer, J.P. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol.* 1993;23:21-48.
16. Katiyar SK, Matsui MSM, Elmets CA, H Mukhtar. Polyphenolic antioxidant (–)-epigallocatechin-3-gallate from green tea reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leucocytes in human skin. *Photochemistry and Photobiology.* 1999; 69(2):148-153.
17. Wenzel U, Kuntz Z, Brendel M.D. and Daniel, H. Dietary flavone is a potent apoptosis inducer in human colon carcinoma cells. *Cancer Res.* 2000;60:3823-3831.
18. Ahmad N, Feyes DK, Anna-Liisa N, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89: 1881-6.
19. Higdon JV Higdon JV. and Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Clinical reviews in food science and nutrition.* 2003;43(1):89-143.
20. Saeki K, Kobayashi N, Inazawa, Zhang H, Nishitoh H, Ichijo H, Isemura H, and You A. Oxidation-triggered c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways for apoptosis in human leukaemic cells stimulated by epigallocatechin-3-gallate (EGCG) distinct pathway from those of chemically induced and receptor-mediated apoptosis. *Biochem J.* 2002; 368, 705-720.
21. Halliwell B. Oxidative stress in cell culture: an under-appreciated problem? *FEBS Lett.* 2003;540:3-6.
22. Rice-Evans CA, Miller NJ. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends Plant Sci.* 1997;2:152-159.
23. Chung-Hwan C, Mei-Ling H, Je-Ken C, Shao-Hung H, Gao-Jaw W. Green tea catechin enhances osteogenesis in bone marrow mesenchymal stem cell line. *Osteoporos Int.* 2005;16:2039-2045.
24. Chieh-Chen H, Jai-Yon F, Wen-Bin W, Han-Sun C, Yuan-yu Wchi-Feng H. Protective effects of (–)-epigallocatechin-3-gallate on UVA-induced damage in HaCaT keratinocytes. 2005;296:473-481 (25).
25. Chow H-HS, Cai Y, Hakim IA, et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenols E in healthy individuals. *Clin Cancer Res.* 2003; 9:3312-9.
26. Catalogue Number EL 10024. Human IFN- γ ELISA Kit. Anogen. Email: info@anogen.ca. Available from: <http://www.anogen.ca/>
27. Chow H-H. S, Vining DR, Crowel JA, Ranger-Moore J, Chew WM, et al. Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res.* 2005;11(12) June 15:4627-4633.
28. Lin N, Sun Z, Han C, and Chen J. The chemopreventive effects of tea on human oral precancerous mucosa lesions. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 220:218-224.
29. Hakim IA, Harris RB, Brown S. Effect of tea consumption on oxidative DNA damage among smokers: a randomized controlled study. *J Nutr.* 2003; 133:3303S-3309S.
30. Brennan FM, Feldmann M. Cytokines in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 1996; 8:872-877.
31. Fayun Y De Villers WJS, McClain CJ, Varilek GW. Green tea polyphenols block endotoxin-induced tumor necrosis factor-production and lethality in murine model. *J. Nutr.* 1998;128:2334-2340.
32. Scott P. IL-12 initiation cytokine for cell mediated immunity. *Science.* 1993;260:496-497.